五种抗结核药物治疗 MDR-TB 疗效和安全性的贝叶斯网状 Meta 分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0530

陈涛[1,2]，范清泽[1]，孙雪梅[1]，喻永琪[1,2]，罗宏丽[1*]

1. 64600 四川省泸州市，西南医科大学附属医院药学部； 2. 64600 四川省泸州市，西南医科大学药学院

*通信作者：罗宏丽，主任药师；E-mail: lyfylhl@163.com

【摘要】 背景：二线抗结核药物在临床上广泛运用于耐多药结核病（MDR-TB），目前多篇网状 Meta 对其研究，但没有得到令人满意的结果。**目的：**系统评价五种抗结核药物化疗方案治疗 MDR-TB 的疗效和安全性。**方法：**检索 PubMed、Medline、Web of Science、维普网和万方数据数据库从 2010 年至 2022 年 3 月期间的随机对照试验(RCTs)；筛选文献并提取数据后，运用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具进行质量评价；采用 GeMTC 0.14.3 软件和 StataSE 15.0 软件，对药物的痰培养转阴、临床疗效和不良反应进行贝叶斯网状 Meta 分析。**结果：**共纳入 39 项 RCT，共计 3860 例患者，涉及 6 种干预措施：在个体化抗结核方案基础上分别联用莫西沙星（Mfx）、左氧氟沙星（Lfx）、利奈唑胺（Lzd）、氯法齐明（Cfz）、贝达喹啉（Bdq）和安慰剂。网状 Meta 分析结果显示，在痰培养转阴率方面，5 种药物均优于安慰剂（$P<0.05$），Mfx 优于 Cfz [OR=0.34,95%CI(0.14,0.80)，$P<0.05$]和 Lfx [OR=0.36,95%CI(0.24,0.55)，$P<0.05$]，Lzd 优于 Cfz [OR=0.44,95%CI(0.23,0.91)，$P<0.05$]，累计排序概率曲线下面积（SUCRA）排序显示 Mfx（94.3%）和 Lzd（82.1%）较优；在临床有效率方面，5 种药物均优于安慰剂（$P<0.05$），Mfx 优于 Bdq [OR=0.27,95%CI(0.08,0.77)，$P<0.05$]、Cfz [OR=0.19,95%CI(0.07,0.53)，$P<0.05$] 和 Lfx [OR=0.47,95%CI(0.29,0.74)，$P<0.05$]，Lzd 优于 Bdq [OR=0.49,95%CI(0.23,0.97)，$P<0.05$] 和 Cfz [OR=0.35,95%CI(0.17,0.68)，$P<0.05$],SUCRA 显示 Mfx（87.4%）和 Lzd（86.2%）较优；在不良发反应发生率方面，5 种药物没有差异统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**当前证据表示,Mfx 和 Lzd 在治疗耐多药结核病相对于其他药物的疗效更优,因其他药物的临床研究较少，本研究的结果还需进一步验证。

【关键词】 耐多药结核病；莫西沙星；左氧氟沙星；利奈唑胺；氯法齐明；贝达喹啉；贝叶斯网状 meta 分析

Efficacy and safety of five kinds of anti-tuberculosis drug in the treatment of multidrug resistance-tuberculosis:A Bayesian network Meta-analysis

CHEN Tao[1,2], FAN Qingze[1], SUN Xuemei[1], YU Yongqi[1,2], LUO Hongli[1*]

1.Deptartment of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000,China

*Corresponding author: LUO Hongli，Chief pharmacist；E-mail: lyfylhl@163.com

【Abstract】 Background: Second-line anti-tuberculosis drugs are widely used in multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in clinical practice. At present, several reticular Meta studies have been conducted on MDR-TB, but satisfactory results have not been obtained. **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of five kinds of anti-tuberculosis chemotherapy regimens in the treatment of multidrug resistance-tuberculosis. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) from 2010 to March 2022 were searched in PubMed, Medline, Web of Science, VIP, and Wanfang data databases. After literature screening and data extraction，the quality evaluation of included literature was performed by using the bias risk assessment tool provided by the Cochrane system evaluator manual 5.1.0. GeMTC 0.14.3 software and StataSE 15.0 software used to conduct Bayesian network meta-analysis on sputum culture conversion, clinical efficacy and adverse reactions of drugs.. **Results:** A total of 39 RCTs were included， involving 3 860 patients and 6 interventions: on the basis of individualized anti-tuberculosis regimen, Moxifloxacin (Mfx)，Levofloxacin (Lfx)，Linezolid (Lzd)，Clofazimine (Cfz)，Bedaquinoline (Bdq) and placebo were used, respectively.Results of Meta-analysis showed that all 5 drugs were better than placebo group ($P < 0.05$), Mfx was better than Cfz [OR=0.34,95%CI(0.14,0.80)，$P<0.05$]and Lfx [OR=0.36,95%CI(0.24,0.55)，$P<$

0.05], and Lzd was better than Cfz [OR=0.44,95%CI(0.23,0.91)，$P<0.05$] in sputum culture conversion rate. And Mfx (94.3%) and Lzd (82.1%) were better in surface under the cumulative ranking curve（SUCRA).In terms of clinical effectiveness, all 5 drugs were better than placebo group ($P < 0.05$), Mfx was better than Bdq [OR=0.27,95%CI(0.08,0.77)，$P<0.05$], Cfz [OR=0.19,95%CI(0.07,0.53)，$P<0.05$] and Lfx [OR=0.47,95%CI(0.29,0.74)，$P<0.05$], and Lzd was better than Bdq [OR=0.49,95%CI(0.23,0.97)，$P<0.05$]and Cfz [OR=0.35,95%CI(0.17,0.68)，$P<0.05$]. And SUCRA showed that Mfx group (87.4%) and Lzd group (86.2%) were superior. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the 5 drugs ($P > 0.05$). **Conclusion:** Current evidence suggests that Mfx and Lzd are more effective than other drugs in the treatment of MDR-TB. Due to the lack of clinical studies on other drugs, the results of this study need to be further verified.

【**Key words**】 Multidrug resistance-tuberculosis; Moxifloxacin; Levofloxacin; Linezolid; Clofazimine; Bedaquiline; Bayesian network Meta-analysis

尽管过去几十年人们在结核病 (tuberculosis，TB) 控制方面取得了巨大成就，但耐多药结核病 (multidrug resistance-tuberculosis, MDR-TB) 的流行构成了控制结核病的主要障碍。MDR-TB 是指通过 TB 体外药敏试验证实至少同时对异烟肼和利福平两种抗结核药物产生耐药的结核病[1]，为广泛耐药结核病（extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB）的亚组。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 报告的估计[2]，2019 年发生了 363 000 例耐多药结核病病例。我国是全球 27 个 MDR-TB 高负担国家中第二高负担国，MDR-TB 患者数居全球第二位，耐多药结核病给我国结核病防治带来巨大挑战[1]。

为提高 MDR/XDR-TB 的治疗成功率，二线抗结核药物如莫西沙星、利奈唑胺、氯法齐明、贝达喹啉[3]等被广泛推荐用于 MDR/XDR-TB 的治疗[4]。目前有研究进行相关抗结核药物的网状 Meta[5]结果显示没有任何一种抗结核药物优于其他药物，并且没有进行安全性比较，结局指标少；而程庆林等[6]研究仅比较了含氯法齐明、利奈唑胺、美罗培南-克拉维酸化疗方案，且纳入的随机对照试验较少。贝叶斯网状 Meta 分析是基于贝叶斯定理的一种统计学方法，可采用直接或间接比较的方法实现同时对 3 种及以上干预措施的比较并进行排序[7] 。

为此，本研究采用贝叶斯网状 Meta 分析法系统评价个体化治疗方案分别联用贝达喹啉（Bedaquiline，Bdq)、莫西沙星（Moxifloxacin，Mfx)、左氧氟沙星（Levofloxacin，Lfx)、利奈唑胺（Linezolid，Lzd)、氯法齐明（Clofazimine，Cfz)、安慰剂（Placebo，P）治疗耐多药结核病的疗效和安全性，为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

（1）研究类型：双臂的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），语言限定为中文或英文；（2）研究对象：符合耐多药结核病的诊断标准[4]，年龄≥18 岁；（3）干预措施：试验组采用个体化治疗方案分别联用 Mfx、Lfx、Lzd、Cfz、Bdq，对照组采用个体化治疗方案分别联用 P、Lfx，两组采用不同的药物干预法；（4）结局指标：痰培养转阴率；临床有效率；不良反应发生率。

1.2 排除标准

（1）重复发表的文献；（2）结局指标不一致的文献；（3）给药剂量不规范；（3）疗程小于 24 周[48]。

1.3 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Medline、Web of Science、维普网和万方数据数据库。中文检索词为利奈唑胺、莫西沙星、左氧氟沙星、贝达喹啉、氯法齐明、耐多药结核病；英文检索词为 linezolid、moxifloxacin、levofloxacin、bedaquiline、clofazimine、Multidrug resistant tuberculosis、MDR-TB、Multidrug resistant pulmonary tuberculosis、MDR-PTB、randomized controlled trial 等。检索时限为 2010 年至 2022 年 3 月。

1.4 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由 2 名研究者各自进行文献检索，通过 Endnote X9 软件进行文献筛选，再用 Excel 表格提取有效数据，并由另外 1 名作者检查。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具进行评价，分别评价随机序列生成、分配隐藏、盲法、结果完整性等[8]。

1.5 统计学方法

采用 GeMTC 0.14.3 软件和 StataSE 15.0 软件进行贝叶斯网状 Meta 分析。二分量资料用比值比(odds ratio，OR)

及其 95%置信区间（confidence interval，CI）表示。 采用 StataSE 15.0 软件进行制作不同治疗措施结果间的直接比较和间接比较的网状关系图。采用 GeMTC 0.14.3 软件对数据进行贝叶斯网状 Meta 分析，马尔科夫链设置为 4 条，初始值为 2.5，迭代步长 10，迭代次数 20 000 次， 模拟迭代次数为 50 000 次。通过潜在尺度所见因子（PSRF）来评价迭代收敛性，PSRF 限定为 1~1.05 时为满意的收敛程度[9]。当存在闭环时，采用节点分析模型进行一致性检验，若直接比较结果与间接比较结果间差异无统计学意义（$P>0.05$），则采用一致性模型进行网状 Meta 分析；反之，则采用不一致性模型[10]。采用 StataSE 15.0 软件绘制累积排序概率图，累计排序概率曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve， SUCRA）的百分比越大表示排序越靠前[11]；并绘制倒漏斗图以评价发表偏倚。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果、纳入文献基本信息及质量评价

初检共得到相关文献 2090 篇，去除重复发表的文献、阅读题目和摘要初筛阅读全文复筛后，最终有 39 篇纳入分析[12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50]，共 3860 例患者。所有文章均为 RCT,其中 6 篇采用了双盲，6 篇介绍了分配隐藏。文献筛选流程见图 1，纳入研究的基本特征见表 1，质量评价见图 2。

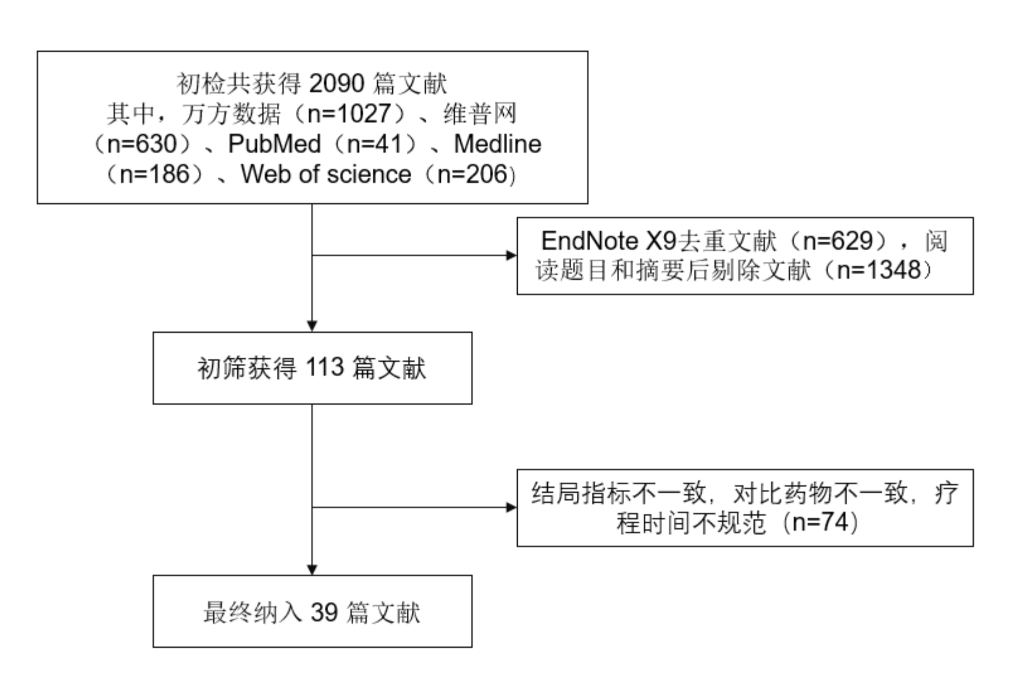


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

表 1 纳入文献基本信息

Table 1 Gereral information of included studies

第一作者及年份	国家	样本量（T/C，例）	干预措施 T（mg/d）	干预措施 C（mg/d）	平均年龄 T（岁）	平均年龄 C（岁）	疗程	随访时间	结局指标
王晓红 2020[12]	中国	52/52	Mfx（400）	Lfx（600）	44.45±22.56	44.23±22.36	9 月	8 月	①③
牛一冰 2020[13]	中国	53/53	Mfx（400）	Lfx（400）	—	—	18 月	12 月	①②③
吕海珍 2020[14]	中国	55/55	Mfx（400）	Lfx（800）	50.13±4.97	49.26±5.14	18 月	18 月	①③
顾小燕 2020[15]	中国	45/45	Mfx（400）	Lfx（600）	42.78±5.82	42.73±4.98	18 月	18 月	①②③
方坚 2020[16]	中国	67/69	Mfx（400）	Lfx（600）	37.48±6.82	36.19±5.27	18 月	18 月	①③
马清艳 2021[17]	中国	49/49	Mfx（400）	Lfx（600）	43. 23±6. 45	42. 75±6.09	18 月	18 月	①②③
Kang2016[18]	韩国	74/77	Mfx（400）	Lfx（750）	42 (31,56)	44 (28–58)	20 月	24 月	①③
Koh2013[19]	韩国	77/78	Mfx（400）	Lfx（750）	42 (31, 57)	44 (28, 58)	3 月	3 月	①③
liang2011[20]	中国	35/30	Mfx（400）	Lfx（600）	38.4	41.3	9 月	18 月	①②③
张伯鹏 2014[21]	中国	87/87	Mfx（400）	P	—	—	12 月	12 月	①②③
庄桂龙 2021[22]	中国	47/47	Lfx（600）	P	49.86±5.62	50.37±5.86	3 月	24 月	①②③
张园 2021[23]	中国	90/90	Lfx（600）	P	34.17 ±6.08	36.52 ±6.27	6 月	6 月	②③
吴成波 2020[24]	中国	40/40	Lfx（200）	P	46.61±4.34	45.63±4.29	6 月	6 月	①③
梁慧影 2021[25]	中国	31/31	Lfx（400）	P	42.17±2.65	42.22±2.69	6 月	6 月	①③
周海东 2021[26]	中国	41/41	Lzd（1200-600)	P	45.68±18.45	46.72±18.44	12 月	12 月	②③
雷一凡 2021[27]	中国	46/46	Lzd（1200-600)	P	41.48 ±10.25	43.20 ±11.67	6 月	6 月	①③
崔 丹 2020[28]	中国	74/74	Lzd（600）	P	40.74±7.78	41.29±8.74	18 月	18 月	①②
林海鸥 2019[29]	中国	16/16	Lzd（1200-600）	P	35. 27		3 月	3 月	①②
Tang2015[30]	中国	33/32	Lzd（1200-600）	P	44 (18–64)	43 (18–63)	24 月	24 月	①②③
张喆 2020[31]	中国	40/40	Lzd（1200-600）	P	53.13±10.01	53.39±9.75	12 月	12 月	①②③
吴雅清 2022[32]	中国	55/55	Lzd（1200-600）	P	55.24±10.45	55.27±10.29	18 月	18 月	②③
曾安津 a2021[33]	中国	42/42	Lzd（1200-600）	P	44.2±6.3	43.1±5.7	6 月	6 月	②③
邹广顺 2021[34]	中国	34/34	Lzd（1200-600）	P	42.11±2.37	42.28±3.87	6 月	6 月	②③
Du2020[35]	中国	67/68	Cfz（100）	P	37 .9	39	18 月	18 月	①②③
Wang2018[36]	中国	22/27	Cfz（100）	P	42.40 (25–65)	42.46 (20–62)	36 月	36 月	①②③
Tang2016[37]	中国	53/52	Cfz（100）	P	42 (18–63)	43 (18–64)	21 月	21 月	①②
Duan2019[38]	中国	66/74	Cfz（100）	P	36.8	36.4	24 月	24 月	①②③
李荣珍 2018[39]	中国	27/27	Cfz（200）	P	36.24±2.12	35.37±3.15	15 月	15 月	①③
李豪 2021[40]	中国	40/40	Cfz（200）	P	42.21±2.75		6 月	12 月	①②

吴素方 2020[41]	中国	53/57	Cfz（100）	P	52.05±6.10		24 月	24 月	①②③
马啸楠 2019[42]	中国	50/50	Cfz（100）	P	56.54±3.33	57.68±3.14	18 月	18 月	①②③
李学玲 2019[43]	中国	30/30	Cfz（100）	P	36.3		18 月	18 月	①
曾安津 b2021[44]	中国	60/60	Cfz（100）	P	46.1±8.2	44.9±6.5	24 月	24 月	①③
任娜 2021[45]	中国	30/30	Bdq（400-200）	P	47.12±12.33	46.85 ±13.01	24 周	24 周	①②③
班立芳 2020[46]	中国	53/52	Bdq（400-200）	P	42.65±5.3	43.02±5.40	24 周	24 周	①
吴浩宇 2020[47]	中国	34/34	Bdq（400-200）	P	41.02±3.55	40.11±3.82	6 月	12 月	①②③
Meyvisch2018[48]	多国	66/66	Bdq（400-200）	P	—	—	24 周	24 周	①②
Diacon2012[49]	南非	21/23	Bdq（400-200）	P	—	—	24 周	24 月	①②
Diacon2014[50]	南非	66/66	Bdq（400-200）	P	32 (18–63)	34 (18–57)	24 周	24 月	①②③

注： Lzd（1200-600)=初始剂量为 1200mg/d，四周后改为 600mg/d；Bdq（400-200）=初始剂量为 400mg/d，四周后改为 200mg/d；①=痰培养转阴率；②=临床有效率；③=不良反应发生率；—为无数据

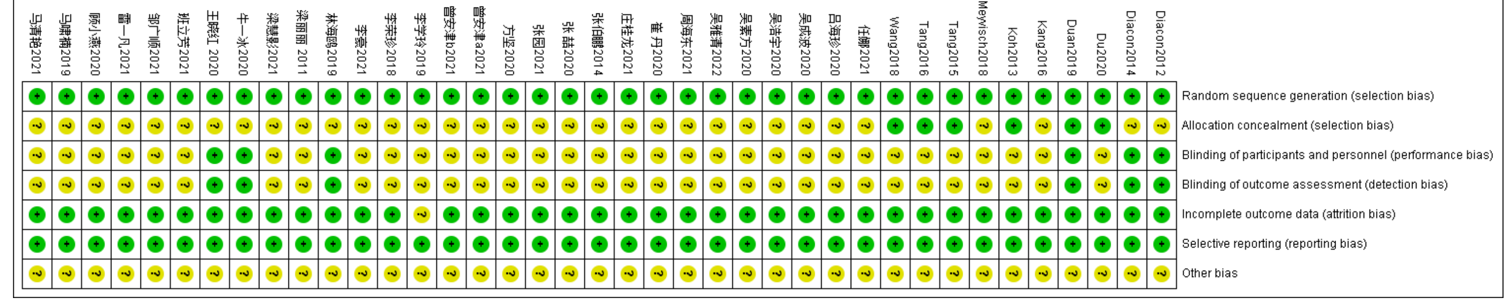


图 2 纳入研究偏倚风险图

Figure 2 Risk of bias in included studies

2.2 网状 Meta 分析

2.2.1 证据关系图

本研究纳入文献 39 篇[12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50]，涉及 6 种干预措施：在个体化抗结核方案基础上分别联用 Mfx、Lfx、Lzd、Cfz、Bdq 和 P，其证据关系见图 3。圆点表示干预措施，圆点越大表示接受该干预措施的患者越多；直线表示两种干预措施间存在直接比较证据，直线越粗表示两种干预措施进行直接比较的研究数量越多[51]。

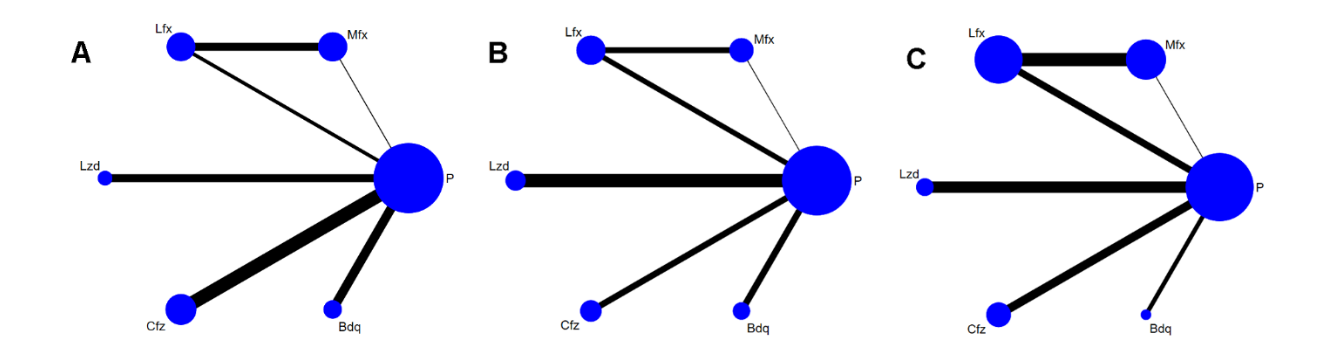


图 3 不同结局指标的网络关系图

注：A：痰培养转阴率，B：临床有效率，C：不良反应发生率

Figure 3 Evidence relationship of different outcome measures

2.2.2 节点分析模型

节点分析模型结果表示，痰培养转阴率与不良反应发生率的结果均为差异无统计学意义（P>0.05），采用一致性模型，而临床有效率采用不一致性模型（P<0.05），详见表 2。

表 2 不同结局指标的节点分析模型结果[*OR*(95%CI)]

Table 2 Node analysis model results of different outcome measures[*OR*(95%CI)]

结局指标	干预措施	直接比较	间接比较	合并	*P*
痰培养转阴率	Lfx, Mfx	1.00 (0.61, 1.40)	-0.17 (-1.80, 1.30)	0.93 (0.56, 1.31)	0.14
	Lfx, P	-1.75 (-2.91, -0.69)	-0.61 (-1.67, 0.47)	-1.12 (-1.96, -0.34)	0.13
	Mfx, P	-1.60 (-2.61, -0.60)	-2.75 (-3.98, -1.64)	-2.06 (-2.89, -1.31)	0.20
临床有效率	Lfx, Mfx	0.81 (0.36, 1.28)	-0.90 (-2.28, 0.42)	0.64 (0.18, 1.10)	0.02
	Lfx, P	-1.77 (-2.80, -0.93)	-0.13 (-1.25, 1.02)	-1.22 (-1.98, -0.54)	0.02
	Mfx, P	-0.94 (-1.99, 0.09)	-2.59 (-3.66, -1.67)	-1.87 (-2.66, -1.12)	0.02
不良反应发生率	Lfx, Mfx	-0.28 (-0.75, 0.20)	0.43 (-0.96, 1.79)	-0.21 (-0.67, 0.24)	0.33
	Lfx, P	0.37 (-0.43, 1.15)	-0.33 (-1.59, 0.95)	0.16 (-0.50, 0.83)	0.33
	Mfx, P	-0.06 (-1.21, 1.08)	0.67 (-0.24, 1.57)	0.37 (-0.34, 1.08)	0.30

2.3.3 痰培养转阴率

与安慰剂相比，5 种抗结核药物的痰培养转阴率显著增加（P<0.05）。各试验组之间，与 Cfz[*OR*=0.34,95%CI(0.14,0.80)，P<0.05]、Lfx[*OR*=0.36,95%CI(0.24,0.55)，P<0.05]比较，Mfx 可显著增长痰培养转阴率；与 Cfz[*OR*=0.44,95%CI(0.23,0.91)，P<0.05]比较，Lzd 可显著增长痰培养转阴率；其余各试验组组间比较差异均无统计学意义（P>0.05），详见表 3。SUCRA 的排序结果显示，Mfx（94.3%）>Lzd（82.1%）>Bdq（50.2%）> Lfx（37.5%）>Cfz（35.9%）>P（0.1%）。

2.3.4 临床有效率

与安慰剂相比，5 种抗结核药物的临床有效率显著增加（$P<0.05$）。各试验组之间，与Bdq[OR=0.27,95%CI(0.08,0.77)，$P<0.05$]、Cfz[OR=0.19,95%CI(0.07,0.53)，$P<0.05$]、Lfx[OR=0.47,95%CI(0.29,0.74)，$P<0.05$] 比较，Mfx 可显著增加临床有效率；与 Bdq[OR=0.49,95%CI(0.23,0.97)，$P<0.05$]、Cfz[OR=0.35,95%CI(0.17,0.68)，$P<0.05$]比较，Lzd 可显著增加临床有效率；其余各试验组组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见表 4。SUCRA 的排序结果显示，Mfx（87.4%）＞Lzd（86.2%）＞ Lfx（54.6%）＞Bdq（47.3%）＞Cfz（24.3%）＞P（0.1%）。

2.3.5 不良反应发生率

与安慰剂相比，5 种抗结核药物的不良反应发生率没有统计学意义（$P>0.05$）。各试验组组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见表 3。SUCRA 的排序结果显示，Cfz（83.1%）＞P（59.7%）＞Bdq（56.9%）＞ Lfx（45.9%）＞Lzd（32.9%）＞Mfx（21.5%）。

表 3 痰培养转阴率和不良反应发生率的网状 Meta 分析结果

Table 3 Network Meta-analysis results of sputum negative conversion rate and incidence of adverse reactions

Bdq	1.24(0.47,3.24)	0.84(0.28, 2.44)	0.77(0.26,2.24)	0.68(0.22,2.02)	0.99(0.43, 2.29)
1.23(0.64,2.35)	Cfz	0.68(0.29,1.57)	0.62(0.27,1.41)	0.55(0.23,1.31)	0.80(0.49, 1.31)
1.16(0.45,2.78)	0.96(0.40,2.16)	Lfx	0.91(0.35,2.34)	0.81(0.51,1.27)	1.18(0.60, 2.29)
0.55(0.26,1.16)	**0.44(0.23,0.91)**	0.48(0.19,1.24)	Lzd	0.89 (0.33,2.39)	1.30(0.66, 2.48)
0.42(0.17,1.03)	**0.34(0.14,0.80)**	**0.36(0.24,0.55)**	0.77(0.29,1.98)	Mfx	1.45(0.71, 2.96)
3.49(2.11,5.73)	**2.85(1.93,4.23)**	**2.93(1.45,6.94)**	**6.37(3.67,11.31)**	**8.15(3.97,18.47)**	P

注：该表为一致性模型结果，左下方区域代表痰培养转阴率，右上方区域代表不良反应发生率

表 4 临床有效率的网状 Meta 分析结果

Table 4 Network Meta-analysis results of rate of clinical effectiveness

Bdq	—	—	—	—	—
1.38(0.72,2.59)	Cfz	—	—	—	—
0.57(0.20,1.48)	0.41(0.16,1.03)	Lfx	—	—	—
0.49(0.23,0.97)	**0.35(0.17,0.68)**	0.85(0.32,2.34)	Lzd	—	—
0.27(0.08,0.77)	**0.19(0.07,0.53)**	**0.47(0.29, 0.74)**	0.55(0.18,1.57)	Mfx	—
2.80(1.74,4.46)	**2.02(1.33,3.08)**	**4.93(2.13,11.50)**	**5.72(3.44,10.08)**	**3.20(1.16,9.21)**	P

注：该表为不一致性模型结果，左下方区域代表临床有效率

2.3 发表偏倚分析

不同结局指标绘制倒漏斗图，详见图 4。由图 4 可知，各研究散点在倒漏斗图两侧，大致呈对称分布，提示本

研究间存在发表偏倚风险的可能性较小。

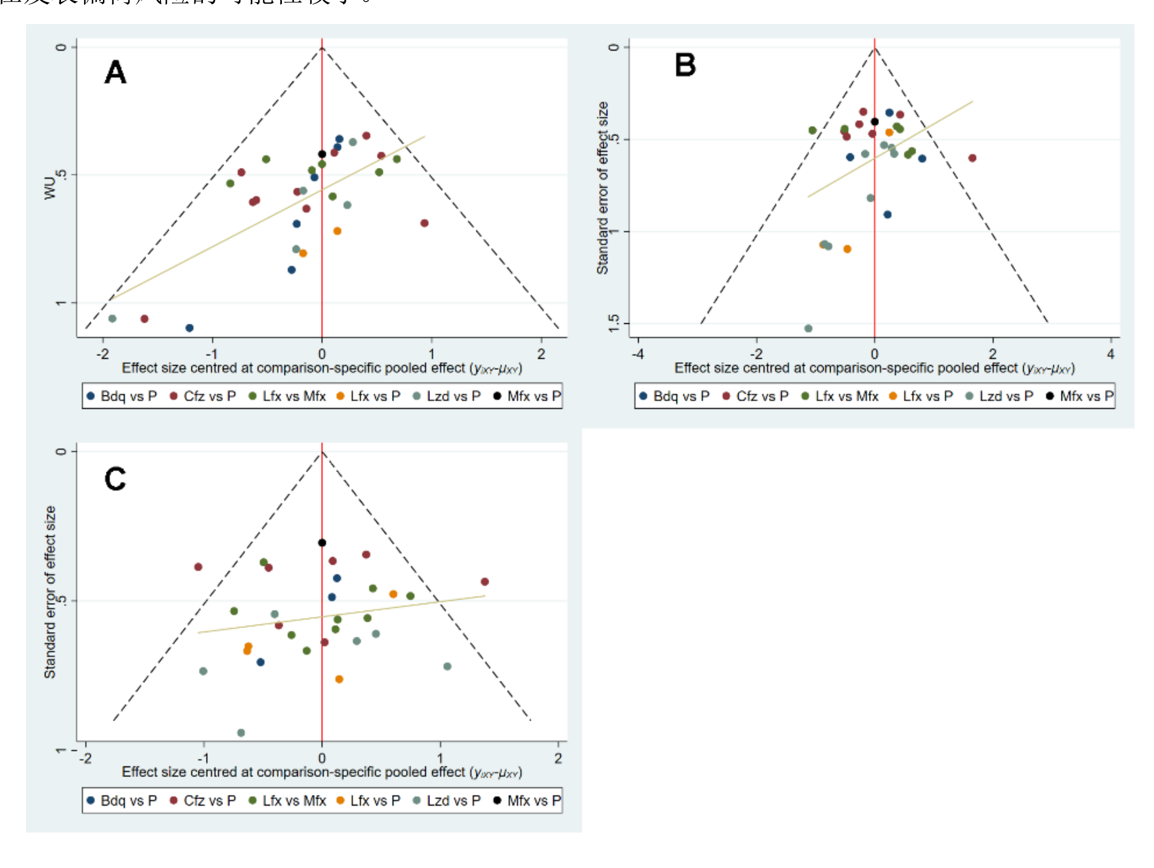


图 4 不同结局指标的倒漏斗图

注：A： 痰培养转阴率，B：临床有效率，C：不良反应发生率

Figure 4 Funnel plot of different outcome measures

3 讨论

本研究基于 39 项 RCT，贝叶斯网状 Meta 作为评价手段，评估 Mfx、Lfx、Lzd、Cfz、Bdq 治疗 MDR-TB 的疗效和安全性，为临床选着最佳方案提供帮助。本研究结果显示，在痰培养转阴率和临床有效率方面，含 5 种抗结核药物的个体化方案均优于空白的个体化方案；并且 Mfx 优于 Cfz 和 Lfx，Lzd 优于 Cfz。

研究表明[52]，Mfx 的抗菌机制为抑制细菌的拓扑异构酶□和□，从而阻断 DNA 的复制发挥抗菌作用。对 Mfx 的药物分析结果显示[53]，Mfx 双环 8-位上甲氧基能够优化分子结构，可使其对细胞膜穿透破坏力及对细菌亲和力增加，组织内血药浓度高。Chien 等[54]证明，相当一部分耐多药结核病分离株对莫西沙星敏感或对莫西沙星有低水平耐药，表明耐多药结核病患者可从莫西沙星治疗中获益。同时，Guan 等[55]的 Meta 分析研究证明，在推荐方案中加入莫西沙星可显着提高耐多药结核病治疗的成功率，且没有额外的不良事件。而 Lfx 的作用[56]为作用于细菌 DNA 旋转酶（拓扑异构酶□），使 DNA 链断裂，进而抑制 DNA 的复制和转录，从而杀菌。根据王述蓉等[57]系统评价 Mfx 和 Lfx 发现 Mfx 与其他药物联合治疗耐多药肺结核的临床有效率优于 Lfx。有研究表明[58,59]，Lzd 具有良好的抗 MTB 活性作用，其作用为与核糖体 50S 亚基结合，抑制 mRNA 与核糖体连接，进而阻止 70S 亚基起始复合物的形成，最终抑制细菌蛋白质合成。多项研究的结果证明[60,61]，含 Lzd 个体化方案治疗 MDR-TB 能获得满意疗效，且在痰培养转阴率有良好的效果，本研究也证实 Lzd 治疗 MDR-TB 有良好的效果。另外一项网状 meta 分析结果[6]表明，Lzd 和 Cfz 治疗 MDR/XDR-TB 的疗效均优于对照组，且 Lzd 的疗效优于 Cfz。在本研究结果与上述研究结果基本一致，我们还发现 Mfx 治疗 MDR-TB 时在痰培养转阴率和临床有效率方面优于 Cfz 和 Lfx。

在安全性方面，由于本研究的不良反应发生率不存在统计学差异，我们分析其可能原因是没有进行具体药物不良反应的亚组分析。但已经有研究证实，Bdq[62]会导致 Q-Tc 间期延长；于此同时，Mfx[63]和 Lfx[64]也可能会发生 Q-Tc 间期延长的不良反应，并且 Mfx 比 Lfx 更可能导致 Q-Tc 间期延长[65]。此外，Mfx 等氟喹诺酮类药物应用时，需注意肝肾功能等损害和光敏反应等。多个研究表明[30,66]，Lzd 治疗 MDR-TB 时大多数不良反应发生在前 6 个月，治

疗 6 月过后不良反应未再加重并且未出现新不良事件。Tang 等[30]研究发现 Lzd 发生的不良事件以贫血、胃肠道反应、周围神经病变最为常见。

本研究不可避免地存在一些局限性。首先，目前的研究主要集中在 Mfx 和 Lfx，对于其他药物的研究较少，样本量分布不均；第二，部分单药间疗效差异排序差距不大，结果不稳定，若样本量改变其排序结果也可能发生改变；第三，每种药物的不良反应没有进行亚组分析，导致结果差异没有统计学意义；第四，高质量 RCT 较少（见图 2）；第五，结核病大多发生在亚洲等地区[4]，因此大多数为国内研究。

综上所述，当前证据表示，Mfx 和 Lzd 在治疗耐多药结核病相对于其他药物的疗效更优。为能提供更为最科学的结果，我们需要更多抗结核药物和高质量的 RCT 进一步分析，并且对抗结核药物的不良反应进行亚组分析。

作者贡献：陈涛、范清泽、罗宏丽进行文章的构思与设计，范清泽、罗宏丽负责文章的质量控制及审校；陈涛、孙雪梅进行研究的实施与可行性分析，统计学处理，结果的分析与解释，撰写论文；陈涛、喻永琪进行数据收集及整理；孙雪梅、喻永琪进行论文的修订；罗宏丽对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

1. LANGE C, CHESOV D, HEYCKENDORF J, et al. Drug-resistant tuberculosis: an update on disease burden, diagnosis and treatment[J]. Respirology, 2018, 23(7):656–673.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2021 [R/OL]. Geneva: World Health Organization, 2021[2022-3-18]. https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2013[2022-3-18].https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [M/OL]. Geneva: World Health Organization, 2019[2022-3-18]. https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389.
5. WANG H, ZHANG X, BAI Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis[J]. Journal of Clinical Bioinformatics, 2015, 5:5.
6. 程庆林, 谢立, 王乐, 等. 含氯法齐明、利奈唑胺、美罗培南-克拉维酸化疗方案治疗耐多药及广泛耐多药结核病的疗效和安全性比较网状荟萃分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(6): 452-460.
7. SUTTON AJ，ABRAMS KR．Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis [J]．Statistical Methods in Medical Research, 2001, 10(4):277-303.
8. HIGGINS JPT，ALTMAN DG，GOTZSCHE PC，et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
9. BROOKS SP，GELMAN A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations [J]. J Comput Graph Stat，1998，7（4）：434-455.
10. 张超，鄢金柱，孙凤，等. 网状 Meta 分析一致性的鉴别与处理方法 [J]. 中国循证医学杂志，2014，14（7）：884-888.
11. 易跃雄，张蔚，刘小媛，等. 网状 Meta 分析图形结果解读[J]. 中国循证医学杂志，2015，15（1）：103-109.
12. 王晓红, 杨立明. 莫西沙星和左氧氟沙星在耐多药肺结核治疗方案中的效果比较 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(26):103-104.
13. 牛一冰. 比较莫西沙星和左氧氟沙星在耐多药肺结核病治疗中的效果 [J]. 世界最新医学信息文摘（连续型电子期刊）, 2020, 20(74):160-161.
14. 吕海珍, 高华, 栾飞, 等. 利福布汀胶囊联合莫西沙星治疗耐多药肺结核的疗效及对炎性因子和 T 细胞亚群的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23):4576-4579.
15. 顾小燕, 胡春梅, 尹春阳, 等. 莫西沙星联合用药方案对耐多药肺结核患者血清游离氨基酸和免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(06):1087-1090,1115.

16. 方坚，廖亮，杜培．莫西沙星与左氧氟沙星联合用药方案治疗耐多药肺结核疗效研究 [J]．海南医学，2020, 31(15):1948-1950.
17. 马清艳．常规化疗联合莫西沙星或左氧氟沙星治疗耐多药肺结核的临床疗效对比 [J]．医学研究与教育， 2021, 38(06):22-26.
18. KANG Y A, SHIM T S, KOH W-J, et al. Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes [J]. Annals of the American Thoracic Society, 2016, 13(3):364-370.
19. KOH W J, LEE S H, KANG Y A, et al. Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013, 188(7):858-864.
20. LIANG L. Effects of anti-tuberculosis containing with moxifloxacin or levofloxacin on multidrug resistant pulmonary tuberculosis [J]. Chinese General Practice, 2011, 14(5A):1451–1458.
21. 张伯鹏，赵艳，张建伟．莫西沙星治疗耐多药肺结核病临床效果观察 [J]．临床肺科杂志, 2014, (6):1126-1128.
22. 庄桂龙，李国航，赵蔚．左氧氟沙星辅助治疗耐多药肺结核的临床效果并进行药学分析[J]．中外医疗，2021, 40(10):94-96.
23. 张园，龙琳，徐淑婷．吡嗪酰胺联合左氧氟沙星治疗耐多药肺结核的效果观察 [J]．临床医学工程，2021, 28(06):781-782.
24. 吴成波．左氧氟沙星治疗耐多药肺结核的效果与安全性 [J]．中国当代医药, 2020, 27(09):44-46.
25. 梁慧影．含左氧氟沙星抗结核方案对耐多药肺结核患者痰培养转阴率的影响 [J]．中国药物经济学，2021, 16(03):88-90.
26. 周海东．含利奈唑胺的联合用药方案治疗耐多药结核病患者的效果分析 [J]．中国医药指南, 2021, 19(21):44-45.
27. 雷一凡，郑新杰，甘先锋，等．强化期含利奈唑胺方案治疗耐多药结核病的临床观察 [J]．临床肺科杂志，2021, 26(04):542-547.
28. 崔丹，冯秀莉，李志惠，等．利奈唑胺与微卡联用对耐多药肺结核的免疫功能影响及临床疗效分析 [J]．解放军预防医学杂志, 2020, 38(06):61-63.
29. 林海鸥，范常龙，李秀萍，等．利奈唑胺治疗耐多药结核病临床疗效分析 [J]．医药论坛杂志，2019, 40(11):76-78,82.
30. TANG S, YAO L, HAO X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China [J]. European Respiratory Journal, 2015, 45(1):161-170.
31. 张喆．利奈唑胺治疗耐多药结核病临床疗效分析[J]．健康之友, 2020, (14):78.
32. 吴雅清．利奈唑胺联合标准化化疗方案治疗耐多药肺结核的临床效果观察 [J]．中国实用医药，2022, 17(1):163-165.
33. 曾安津，范天琼，杨成明，等．利奈唑胺联合环丝氨酸治疗耐多药肺结核患者的临床效果 [J]．中国当代医药，2021, 28(22):194-196,200.
34. 邹广顺,刘辉．利奈唑胺治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效和安全性 [J]．中国医药指南, 2021, 19(6):96-97.
35. DU Y, QIU C, CHEN X, et al. Treatment Outcome of a Shorter Regimen Containing Clofazimine for Multidrug-resistant Tuberculosis: A Randomized Control Trial in China [J]. Clinical Infectious Diseases, 2020, 71(4):1047-1054.
36. WANG Q, PANG Y, JING W et al. Clofazimine for Treatment of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e02149-17.
37. TANG S, YAO L, HAO X et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China[J]. Clinical infectious diseases, 2016, 60(9):1361-1367.
38. DUAN H, CHEN X, LI Z, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2019, 25(2):190-195.
39. 李荣珍，赵智慧，李涛．氯法齐明联合方案治疗多重耐药肺结核的疗效及安全性[J]．中国医院用药评价与分析，2018, 18(3):320-322.
40. 李豪，王运才，郑义彬，等．氯法齐明联合常规抗结核药物治疗耐多药肺结核的临床疗效[J]．中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(9):1033-1035.
41. 吴素方,郑淑兰,刘新，等.氯法齐明在耐多药肺结核治疗中的临床价值 [J]．江苏预防医学, 2020, 31(01):26-28.
42. 马啸楠，龚军侠，石海萍．氯法齐明联合二线药物治疗耐多药结核病 18 个月转阴率、临床疗效及不良反应观察 [J]．中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(04):371-374.

43. 李学玲，陈晓红，翁丽珍，等. 含氯法齐明的联合化疗方案对耐多药肺结核的临床疗效观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1):46-48.
44. 曾安津，范天琼. 含氯法齐明联合方案治疗耐多药肺结核患者的临床效果和安全性分析 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(15):212-214,218.
45. 任娜，胡善雷，刘金瑾，等.富马酸贝达喹啉片治疗耐多药肺结核的疗效观察[J].临床肺科杂志, 2021, 26(07):1047-1051.
46. 班立芳，马峥，孔庆飞，等. 贝达喹啉对耐多药肺结核患者免疫功能及细胞因子的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16):2292-2294.
47. 吴浩宇. 贝达喹啉联合常规抗结核药物治疗耐多药肺结核的效果观察 [J]. 中国医药指南， 2020, 18(29):48-49.
48. MEYVISCH P, KAMBILI C, ANDRIES K, et al. Evaluation of six months sputum culture conversion as a surrogate endpoint in a multidrug resistant-tuberculosis trial[J]. PloS one, 2018, 13(7): e0200539.
49. DIACON A H, DONALD P R, PYM A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012, 56(6):3271-3276.
50. DIACON AH, PYM A, GROBUSCH MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline [J]. The New England Journal Medicine, 2014, 371(8):723-732.
51. 汪徐林，秦正积，陆益花，等. Stata 软件在网状 Meta 分析中的应用 [J]. 现代预防医学，2016，43（19）：3461-3464，3482.
52. SIMOENS S. Evidence for moxifloxacin in community-acquired pneumonia: the impact of pharmaco-economic considerations on guidelines[J]. Current Medical Research Opinion, 2009, 25(10):2447-2457.
53. MA J, WANG XY, SUN QX, et al. Transversus abdominis plane block reduces remifentanil and propofol consumption, evaluated by closed-loop titration guided by bispectral index [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(5): 3897-3902.
54. CHIEN JY, CHIEN ST, CHIU WY, YU CJ, HUSEH PR. Moxifloxacin Improves Treatment Outcomes in Patients with Ofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant Tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(8):4708-4716.
55. GUAN Y, LIU Y. Meta-analysis on Effectiveness and Safety of Moxifloxacin in Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Adults[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(25): e20648.
56. MARQUES MG, CANCELLI CHB, FERNANDES CMS, et al. Effect of a constant rate of remifentanil hydrochloride on left ventricular systolic and diastolic function in propofol-anesthetized dogs [J]. American Journal of Veterinary Research, 2018, 79(12): 1261-1267.
57. 王述蓉，冯申奎，黄毅岚,等. 莫西沙星与左氧氟沙星治疗耐多药肺结核的系统评价 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, (15):3446-3449.
58. MENDES RE, DESHPANDE LM, JONES RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms [J]. Drug Resistance Updates, 2014, 17(1-2)：1-12.
59. MENDES RE, FARRELL DJ, SADER HS, et al. Oritavancin activity tested against molecularly characterized staphylococci and enterococci displaying elevated linezolid MIC results [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(6)：3817-3820.
60. SOTGIU G, CENTIS R, D'AMBROSIO L, et al. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains [J]. European Respiratopy Journal, 2015, 45(1)：287-289.
61. LEE M, CHO SN, BARRY CE, et al. Linezolid for XDR-TB-final study outcomes[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 373(3)：290-291.
62. DIACON AH, PYM A, GROBUSCH MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline[J]. The New England Journal of Medicine, 2014, 371:723–732.
63. PATEL PD, AFSHAR H, BIRNBAUM Y. Levofloxacin-induced torsades de pointes [J]. Texas Heart Institute Journal, 2010, 37:216-217.
64. ALTIN T, OZCAN O, TURHAN S, et al. Torsade de pointes associated with moxifloxacin: a rare but potentially fatal adverse event[J]. The Canadian Journal of Cardiology, 2007, 23:907-908.
65. NOEL GJ, NATARAJAN J, CHIEN S, et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single

doses[J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2003, 73:292-303.

66. ANGER H A, DWORKIN F, SHARMA S, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB, New York City, 2000-06[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010, 65(4):775- 783.